

术前血清 CA19-9 阳性和 AFP 阳性的胃癌患者临床病理研究

韩建波, 骆大葵, 杨力*, 黄驰, 还向坤, 王悠南, 徐泽宽

(南京医科大学第一附属医院胃外科, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:探讨术前血清糖链抗原 19-9(CA19-9)阳性和(或)甲胎蛋白(AFP)阳性的胃癌患者临床病理特征,及两者联合分析与胃癌的临床病理之间的联系。方法:回顾性分析南京医科大学第一附属医院 900 例术前检测血清 CA19-9 和 AFP 水平的胃癌患者临床病理资料。结果:与 CA19-9 阴性者相比,CA19-9 阳性患者 T 分期更晚(T4 期,94.2% vs. 65.5%),临床分期更晚(Ⅲ+Ⅳ期,89.2% vs. 61.5%),淋巴结转移率更高(80% vs. 61.3%),脉管和神经侵犯比例更高(32.5% vs. 23.3%;42.5% vs. 27.1%),差异有统计学意义($P<0.05$);与 AFP 阴性者相比,AFP 阳性患者临床分期更晚(Ⅲ+Ⅳ期,88.9% vs. 60.6%),淋巴结转移率更高(81.5% vs. 59.1%),更容易发生神经侵犯(44.4% vs. 27.0%),差异有统计学意义($P<0.05$)。与 CA19-9 和 AFP 均阴性的患者相比,一种或两种肿瘤指标阳性的患者 T 分期更晚,临床分期更晚,淋巴结转移率更高,更容易出现脉管和神经侵犯($P<0.05$)。二元 Logistic 回归多变量分析显示 CA19-9 阳性是影响胃癌侵犯深度的独立危险因素;与 CA19-9(-)-AFP(-)比较,CA19-9(+)-AFP(+)是影响胃癌脉管浸润的独立危险因素,CA19-9(+)-AFP(-)是影响胃癌侵犯深度的独立危险因素($P<0.05$)。结论:术前血清 CA19-9 和 AFP 水平与胃癌临床病理密切相关,术前检测其水平有助于为胃癌患者临床病理特征提供信息。

[关键词] 糖链抗原 19-9;甲胎蛋白;胃癌

[中图分类号] R604

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)08-1010-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20170818

Analysis of clinicopathological characteristics of gastric cancer patients with serum CA19-9-positive and AFP-positive perioperatively

Han Jianbo, Luo Dakui, Yang Li*, Huang Chi, Huan Xiangkun, Wang Younan, Xu Zekuan

(Department of Gastric Surgery, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the clinicopathological characteristics of gastric cancer patients with perioperative serum carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9)-positive and alpha-fetoprotein (AFP)-positive, and combined effect of perioperative serum CA19-9 and AFP on clinicopathological characteristics of gastric cancer patients. **Methods:** The clinicopathological characteristics of 900 gastric cancer patients with serum CA19-9 and AFP detection perioperatively from the First Affiliated Hospital of NJMU were analyzed retrospectively. **Results:** Patients with elevated serum CA19-9 had the characteristics of more advanced T stage (T4 stage, 94.2% vs. 65.5%), later clinical stage (Ⅲ+Ⅳ stage, 89.2% vs. 61.5%), more common lymph node metastasis (81.5% vs. 59.1%) and more remarkable vascular as well as neural invasion compared with those with normal level of serum CA19-9 (32.5% vs. 23.3%; 42.5% vs. 27.1%); Compared with AFP-negative patients, the AFP-positive patients suffered later clinical stage (Ⅲ+Ⅳ stage, 88.9% vs. 60.6%), more common lymph node metastasis (81.5% vs. 59.1%) and more marked neural invasion (44.4% vs. 27.0%) ($P<0.05$). Patients with one or two positive tumor markers suffered more advanced T stage, later clinical stage, more common lymph node metastasis and more remarkable vascular as well as neural invasion compared with those with double-negative tumor markers ($P<0.05$). Two-category logistic regression analysis showed that CA19-9 (+) was the independent risk factor for GC T stage; compared with CA19-9 (-)-AFP (-), CA19-9(+)-AFP(+) was the independent risk factor for GC vascular invasion, CA19-9(+)-AFP(-) was the independent risk factor for GC T stage ($P<0.05$). **Conclusion:** Perioperative serum levels of CA19-9 and AFP are closely correlated with clinicopathological features

[基金项目] 江苏省“科教兴卫”工程医学重点人才培养项目(RC201159);江苏省自然科学基金(BK20131447);江苏省“333 高层次人才培养工程”(BRA2013280);江苏高校优势学科建设工程(IX10231801)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: pwkyangli@163.com

for patients with gastric cancer, and the two tumor markers are highly recommended detecting perioperatively for offering information of clinicopathological characteristics.

[Key words] carbohydrate antigen 19-9; alpha-fetoprotein; gastric cancer

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(08): 1010-1014]

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一, 其发生率和死亡率均位于恶性肿瘤前列。部分肿瘤患者确诊时, 其血清中的肿瘤指标会有不同程度的升高。由于缺乏敏感性和特异性, 肿瘤指标对于肿瘤诊断价值有限^[1], 但其对于监测肿瘤复发^[2]、评估临床病理、判断预后有重大意义^[3]。

糖链抗原 19-9(CA19-9)是消化系统肿瘤的一个特异性肿瘤标记物, 尤其与胰腺癌高度相关, 被广泛作为胰腺癌的诊断与监测复发的指标。CA19-9 升高也可见于其他恶性肿瘤, 如肝内胆管癌、胃癌、肝细胞癌、结肠癌、乳腺癌等^[4-5]。

甲胎蛋白(AFP)作为一种特异性的肿瘤指标主要被用于肝癌的筛查。病理状态下 AFP 升高还可见于其他肝脏疾病和其他肿瘤^[6-7]。有研究表明, 部分胃癌患者血清 AFP 会升高, 且这部分胃癌患者由于肿瘤生长迅速, 浸润转移能力强而预后较差^[8]。我们在之前的研究中探讨了术前血清 AFP 阳性和癌胚抗原阳性胃癌患者临床病理特征以及两者联合分析时与胃癌临床病理的关系^[9], 然而对于血清 CA19-9 与胃癌患者临床病理特征之间的关系以及联合 CA19-9 和 AFP 分析时与胃癌临床病理的关系尚未明确。本研究旨在探索 CA19-9 阳性、AFP 阳性的患者的临床病理学特征, 及两者联合分析时其与胃癌临床病理之间的联系, 说明术前检测此两项肿瘤指标的必要性。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性分析 2012 年 4 月—2015 年 5 月南京医科大学第一附属医院 900 例具有完整术前血清 CA19-9 和 AFP 检测值以及术后病理资料的胃癌患者临床特征, 其中男 650 例, 女 250 例, 年龄(60.8±11.0)岁。全部病例中, 术前血清 CA19-9 阳性者 120 例, 其中男 84 例, 女 36 例; 术前血清 AFP 阳性者 27 例, 男 20 例, 女 7 例。术后病理分期参照 2010 年 7 版美国癌症联合会(AJCC)分期标准^[10]。

纳入标准:①经病理诊断确诊为胃癌的患者;②

术前常规行血清 CA19-9 和 AFP 的患者;③经过手术治疗的患者;④切缘阴性的患者。排除标准:①接受过新辅助放疗化疗的患者;②结合病史和实验室检查, 有肝脏疾病、生殖系肿瘤和胰腺癌等能够产生 AFP 或 CA19-9 的患者。

1.2 方法

血清 CA19-9 和 AFP 水平均采用化学发光法检测。CA19-9 正常范围为 0~39 U/mL, >39 U/mL 为 CA19-9 阳性;AFP 正常范围为 0~5 ng/mL, >5 ng/mL 为 AFP 阳性。

分别比较 CA19-9 阳性组与阴性组, AFP 阳性组和阴性组胃癌患者的临床病理学资料, 包括:年龄、性别、肿瘤浸润深度、淋巴结转移情况、分化程度、脉管浸润和神经侵犯。并对这两种肿瘤标记物进行联合分析, 判断其临床病理学特征。

1.3 统计学方法

所有统计分析均使用 SPSS 22.0 统计软件, 计数资料的组间比较采用卡方检验, 在对两种肿瘤标记物进行联合分析时, 采用确切概率法分析临床病理特征, 应用二元 Logistic 回归模型进行多变量分析, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术前血清 CA19-9 与胃癌患者临床病理特征之间的关系

CA19-9 阳性与 CA19-9 阴性的 T4 期病例数分别为 113 例(94.2%)和 511 例(65.5%), III 期+IV 期病例数分别为 107 例(89.2%)和 480 例(61.5%), 淋巴结转移病例数分别为 96 例(80.0%)和 478 例(61.3%), 脉管浸润病例数分别为 39 例(32.5%)和 182 例(23.3%), 神经侵犯病例数分别为 51 例(42.5%)和 211 例(27.1%)。与 CA19-9 阴性者相比, CA19-9 阳性患者 T 分期更晚, 临床分期更晚, 淋巴结转移率更高, 脉管和神经侵犯比例更高($P < 0.05$, 表 1)。在年龄、性别和组织分化类型方面, 两组之间无显著差异($P > 0.05$)。二元 Logistic 回归多变量分析显示 CA19-9 阳性是影响胃癌侵犯深度的独立危险

因素($P=0.002$,表 2)。

2.2 术前血清 AFP 与胃癌患者的临床病理特征之间的关系

AFP 阳性与 AFP 阴性的 III 期+IV 期病例数分别为 24 例(88.9%)和 529 例(60.6%),淋巴结转移病例数分别为 22 例(81.5%)和 516 例(59.1%),神经侵犯病例数分别为 12 例(44.4%)和 236 例(27.0%)。与 AFP 阴性者相比,AFP 阳性患者临床分期更晚,淋巴结转移率更高,更容易发生神经侵犯($P<0.05$,表 1)。然而,二元 Logistic 回归多变量分析显示 AFP 阳性并不是影响胃癌临床分期、淋巴结转移和神经侵犯的独立危险因素($P>0.05$,表 2)。

2.3 术前血清 CA19-9 与 AFP 联合分析与胃癌患者的临床病理特征之间的关系

联合分析时,与 CA19-9 和 AFP 均阴性的患者比较,1 种或 2 种肿瘤指标阳性的患者 T 分期、临床分期更晚,淋巴结转移率更高,更容易出现脉管浸润和神经侵犯($P<0.05$,表 3)。二元 Logistic 回归多变量分析显示,与 CA19-9 (-)-AFP (-) 的患者比较,CA19-9(+)-AFP(+)是影响胃癌脉管浸润的独立危险因素($P=0.048$,表 4);CA19-9(-)-AFP(+)不是影响胃癌侵犯深度、临床分期、淋巴结转移和脉管浸润的独立危险因素($P>0.05$,表 4);CA19-9(+)-AFP(-)是影响胃癌侵犯深度的独立危险因素($P=0.001$,表 4)。

3 讨论

肿瘤标记物的检测应用于不同肿瘤患者的术前评估和术后随访,特异性的肿瘤标记物能够有助于临床分期,指导患者预后。在临床工作中,肿瘤标记物在监测胃癌术后患者复发时,由于其变化往往会先于影像学改变,所以术后定期监测肿瘤指标意义重大。除此之外,肿瘤标记物与胃癌术后临床病理可能有一定的关联,两者之间的关系需要在大样本的数据中被验证与探讨。

表 1 术前血清 CA19-9、AFP 与胃癌患者临床病理之间的关系

Table 1 Association between patients with perioperative serum CA19-9 and AFO and clinicopathological characteristics [n(%)]

临床病理因素	CA19-9(+)	CA19-9(-)	AFP(+)	AFP(-)
人数	120	780	27	873
年龄(岁)	62.3±11.93	60.6±11.02	60.8±9.36	60.8±11.21
性别				
男	84(70.0)	566(72.6)	20(74.1)	630(72.2)
女	36(30.0)	214(27.4)	7(25.9)	243(27.8)
分化类型				
高分化	0(0.0)	9(1.1)	0(0.0)	20(2.3)
中分化	24(20.0)	194(24.9)	3(11.1)	249(28.5)
低分化	96(80.0)	577(74.0)	24(88.9)	604(69.2)
侵犯深度				
T1	6(5.0)	164(21.0)	1(3.7)	191(21.9)
T2	1(0.8)	101(12.9)	2(7.4)	101(11.6)
T3	0(0.0)	4(0.5)	0(0.0)	13(1.5)
T4	113(94.2)*	511(65.5)	24(88.9)	568(65.0)
分期				
I	6(5.0)	194(24.9)	2(7.4)	234(26.8)
II	7(5.8)	106(13.6)	1(3.7)	110(12.6)
III	105(87.5)*	478(61.3)	24(88.9)*	525(60.1)
IV	2(1.7)*	2(0.2)	0(0.0)*	4(0.5)
淋巴结转移				
阴性	24(20.0)	302(38.7)	5(18.5)	357(40.9)
阳性	96(80.0)*	478(61.3)	22(81.5)*	516(59.1)
脉管浸润				
阴性	81(67.5)	598(76.7)	17(63.0)	661(75.7)
阳性	39(32.5)*	182(23.3)	10(37.0)	212(24.3)
神经侵犯				
阴性	69(57.5)	569(72.9)	15(55.6)	637(73.0)
阳性	51(42.5)*	211(27.1)	12(44.4)*	236(27.0)

与 CA19-9 或 AFP 阴性者比较,* $P<0.05$ 。

表 2 术前血清 CA19-9、AFP 与胃癌患者临床病理的二元 Logistic 回归多变量分析

Table 2 Two-category logistic regression analysis of associations between perioperative serum CA19-9 and AFP and clinicopathological characteristics of gastric patients

临床病理因素	CA19-9 (+)		AFP(+)	
	OR(95%CI)	P 值	OR(95%CI)	P 值
侵犯深度(T3+T4 vs. T1+T2)	5.06(1.85~13.87)	0.002		
分期(III+IV vs. I+II)	1.59(0.64~3.95)	0.319	2.60(0.58~11.79)	0.214
淋巴结转移(阳性 vs. 阴性)	1.16(0.63~2.14)	0.639	1.33(0.44~4.00)	0.609
脉管浸润(阳性 vs. 阴性)	1.18(0.75~1.85)	0.480		
神经侵犯(阳性 vs. 阴性)	1.24(0.81~1.91)	0.315	1.34(0.59~3.01)	0.484

表 3 术前血清 CA19-9 与 AFP 联合分析时与胃癌患者临床病理的关系

Table 3 Associations between patients with perioperative serum AFP, positive as well as CA19-9 positive and clinicopathological characteristics [n, (%)]

临床病理因素	CA19-9(+)	CA19-9 (-)	CA19-9 (+)	CA19-9(-)
	-AFP(+)	-AFP(+)	-AFP(-)	-AFP(-)
分化类型				
高分化	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	9(1.2)
中分化	0(0.0)	3(13.6)	24(20.9)	191(25.2)
低分化	5(100.0)	19(86.4)	91(79.1)	558(73.6)
侵犯深度				
T1	0(0.0)	1(4.5)	6(5.2)	163(21.5)
T2	1(20.0)	1(4.5)	0(0.0)	98(12.9)
T3	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(0.1)
T4	4(80.0)	20(90.9)*	109(94.8)*	493(65.0)
分期				
I + II	1(20.0)	2(9.1)	12(10.4)	296(39.1)
III + IV	4(80.0)	20(90.9)*	103(89.6)*	462(60.9)
淋巴结转移				
阴性	1(20.0)	4(18.2)	23(20.0)	298(39.3)
阳性	4(80.0)	18(81.8)*	92(80.0)*	460(60.7)
脉管浸润				
阴性	1(20.0)	12(54.5)	76(66.1)	585(77.2)
阳性	4(80.0)	10(45.5)*	39(33.9)*	173(22.8)
神经侵犯				
阴性	2(40.0)	13(59.1)	67(58.3)	556(73.4)
阳性	3(60.0)	9(40.9)	48(41.7)*	202(26.6)

与 CA19-9 (-)-AFP(-)比较, *P<0.05。

表 4 术前血清 CA19-9 与 AFP 联合分析时与胃癌患者临床病理的二元 Logistic 回归多变量分析

Table 4 Two-category logistic regression analysis of associations between patients with perioperative serum AFP-positive as well as CA19-9 positive and clinicopathological characteristics

临床病理因素	CA19-9(+)-AFP(+)		CA19-9(-)-AFP(+)		CA19-9(+)-AFP(-)	
	OR(95%CI)	P 值	OR95%CI	P 值	OR95%CI	P 值
侵犯深度(T3+T4 vs. T1+T2)			1.88(0.23~15.40)	0.558	5.72(1.98~16.56)	0.001
分期(III+IV vs. I + II)			3.01(0.32~30.23)	0.333	1.66(0.67~4.16)	0.277
淋巴结转移(阳性 vs. 阴性)			1.10(0.31~3.98)	0.882	1.15(0.62~2.13)	0.660
脉管浸润(阳性 vs. 阴性)	10.07(1.02~99.80)	0.048	2.07(0.83~5.15)	0.120	1.27(0.81~2.01)	0.300
神经侵犯(阳性 vs. 阴性)					1.19(0.77~1.83)	0.442

癌, AFP 阳性的胃癌有更强的侵袭力, 更容易发生肝转移^[15]。本研究中, AFP 阳性的胃癌患者 27 例, 总体发生率为 3%。本研究结果显示, AFP 阳性患者临床分期更晚, 淋巴结转移率更高, 更容易发生神经侵犯, 提示 AFP 阳性胃癌有更差的生物学行为。然而,

CA19-9 在临床上除了被用于监测胰腺癌以外, 在辅助胃癌诊断和监测复发方面也有较大价值。一项大样本回顾性研究结果显示, CA19-9 可被作为独立预后因素来预测胃癌患者术后的总体生存^[11]。本研究结果显示, 在 900 例胃癌患者中, 术前血清 CA19-9 异常升高 120 例, 阳性率为 13.3%。张树朋等^[12]在一项回顾性研究中报道了 513 例胃癌患者术前血清 CA19-9 升高 86 例, 阳性率为 16.8%, 与本研究结果相类似。Shimada 等^[13]系统综述了百余项研究的数据, 报道了 CA19-9 在胃癌患者血清中的阳性率约为 27%, 且升高的 CA19-9 水平与肿瘤浸润深度、淋巴结侵犯、腹膜转移和临床分期相关。本文推测这种差异可能与地域相关。本研究结果显示, CA19-9 阳性患者 T 分期更晚, 临床分期更晚, 淋巴结转移率更高, 脉管浸润和神经侵犯比例更高。同时, 二元 Logistic 回归多变量分析表明, CA19-9 阳性是影响胃癌侵犯深度的独立危险因素。此外, 在实际临床工作中常常会遇到胃癌术前或术后血清 CA19-9 水平大于 1 000 U/mL 的患者, 本文的体会是, 术前血清 CA19-9 大于 1 000 U/mL 的患者往往会有更高的腹膜转移率和更晚的临床分期, 术后 CA19-9 大于 1 000 U/mL 常常高度提示肿瘤复发, 这一类患者的总体预后不良。有研究表明术前血清 CA19-9 水平可以预测胃癌患者微转移^[14], 本文推测高水平的血清 CA19-9 水平预后较差可能与胃癌患者已发生微转移相关。

血清 AFP 水平的升高往往见于原发性肝细胞

二元 Logistic 回归多变量分析表明 AFP 阳性并不是影响胃癌临床分期、淋巴浸润和神经浸润的独立危险因素。Motoyama 等^[16]根据起源将 AFP 阳性胃癌进一步分成了 3 类亚型, 即肝样型、卵黄囊瘤型和胎儿胃肠道型。肝样型胃癌在 AFP 阳性的胃癌中比较常

见且恶性程度高。本研究局限于探讨血清 AFP 表达量与临床病理之间的关系,而缺乏免疫组化对其组织类型进行分类。未来的研究中需要基于组织型分类进一步探讨 AFP 阳性胃癌与临床病理之间的关系。

联合分析血清 CA19-9 和 AFP 的表达我们发现,与 CA19-9 和 AFP 均阴性的患者相比,1 种或 2 种肿瘤指标阳性的患者 T 分期、临床分期更晚,淋巴结转移率更高,更容易出现脉管和神经侵犯。二元 Logistic 回归多变量分析表明,CA19-9(+)-AFP(+)是影响胃癌脉管浸润的独立危险因素;CA19-9(+)-AFP(-)是影响胃癌侵犯深度的独立危险因素。由于本研究 2 种肿瘤指标同时阳性的样本量有限,所以本实验并没有在 T 分期、临床分期和淋巴结转移方面得出 2 种肿瘤指标同时阳性与 1 种肿瘤指标阳性之间有所差异。后期需要更大样本的研究去探索 CA19-9(+)-AFP(+)与 CA19-9(-)-AFP(+)或 CA19-9(+)-AFP(-)之间的临床病理差异。

[参考文献]

- [1] Yang AP, Liu J, Lei HY, et al. CA72-4 combined with CEA, CA125 and CA19-9 improves the sensitivity for the early diagnosis of gastric cancer[J]. *Clin Chim Acta*, 2014,437:183-186
- [2] Choi SR, Jang JS, Lee JH, et al. Role of serum tumor markers in monitoring for recurrence of gastric cancer following radical gastrectomy[J]. *Dig Dis Sci*, 2006,51(11):2081-2086
- [3] Jing JX, Xu XQ, Du LL, et al. Clinical assessment and prognostic evaluation of tumor markers in patients with gastric cancer[J]. *Int J Biol Markers*, 2013,28(2):192-200
- [4] Scara S, Bottoni P, Scatena R. CA19-9: Biochemical and clinical aspects[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015,867:247-260
- [5] 李成刚,黄志强,韦立新,等. 肝门部胆管癌病理学及分子生物学特征的研究[J]. *中华实验外科杂志*, 2007,24(6):690-691
- [6] Seo SI, Kim SS, Choi BY, et al. Clinical significance of elevated serum alpha-fetoprotein (AFP) level in acute viral hepatitis A (AHA)[J]. *Hepatogastroenterology*, 2013,60(127):1592-1596
- [7] Yuan C, Yang K, Tang H, et al. Diagnostic values of serum tumor markers Cyfra21-1, SCCAg, ferritin, CEA, CA19-9, and AFP in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2016,9:3381-3386
- [8] Fukuda K, Ito S, Shimizu K, et al. Retrospective analysis concerning AFP-producing gastric cancer[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2013,40(2):191-195
- [9] 王刚,马翔,杨力,等. 甲胎蛋白阳性和癌胚抗原阳性胃癌的临床病理特征研究 [J]. *中华实验外科杂志*, 2014,31(12):2866-2869
- [10] Washington K. 7th edition of the AJCC cancer staging manual: stomach[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010,17(12):3077-3079
- [11] Choi AR, Park JC, Kim JH, et al. High level of preoperative carbohydrate antigen 19-9 is a poor survival predictor in gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2013,19(32):5302-5308
- [12] 张树朋,梁寒,邓靖宇. 术前血清 CA19-9 水平对胃癌患者生存预后的影响 [J]. *中国肿瘤临床*, 2014,41(11):702-706
- [13] Shimada H, Noie T, Ohashi M, et al. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association[J]. *Gastric Cancer*, 2014,17(1):26-33
- [14] Jagric T, Potrc S, Mis K, et al. CA19-9 serum levels predict micrometastases in patients with gastric cancer [J]. *Radiol Oncol*, 2016,50(2):204-211
- [15] Chun H, Kwon SJ. Clinicopathological characteristics of alpha-fetoprotein-producing gastric cancer[J]. *J Gastric Cancer*, 2011,11(1):23-30
- [16] Motoyama T, Aizawa K, Watanabe H, et al. alpha-Fetoprotein producing gastric carcinomas: a comparative study of three different subtypes[J]. *Acta Pathol Jpn*, 1993,43(11):654-661

[收稿日期] 2016-12-13